

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktor: Professor Dr. K. Vosserschulte

**Über quantitative Beziehungen
der Magensalzsäure-
und Pankreasbikarbonatsekretion
bei Gesunden und Kranken
mit einem Magen- oder Duodenalgeschwür**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Jörg Müller
aus Rennerod

Gießen 1970

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktor: Professor Dr. K. Vosschulte

**Über quantitative Beziehungen
der Magensalzsäure-
und Pankreasbikarbonatsekretion
bei Gesunden und Kranken
mit einem Magen- oder Duodenalgeschwür**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Jörg Müller
aus Rennerod

Gießen 1970

Dekan: Prof. Dr. E. Habermann
Referent: Priv. Doz. Dr. E. Wagner
Korreferent: Prof. Dr. L. Rôka



Inhaltsverzeichnis

Seite

A	Einführung	1
B	Aufgabenstellung	6
C	Angewandtes quantitatives Untersuchungsverfahren	7
D	Ergebnisse der quantitativen Sekretionsbestimmungen	13
E	Diskussion	24
F	Zusammenfassung	33
G	Literaturverzeichnis	35

Verzeichnis der Abkürzungen

A	- Amylase
Bicarb.	- Natriumbicarbonat
Ch	- Chymotrypsin
Cp	- Carboxypeptidase A
E	- Einheiten
IE	- Internationale Einheiten
in J.	- in Jahren
i.v.	- intravenös
L	- Lipase
Normalpers.	- Normalpersonen (klinisch gesund)
Rö.	- röntgenologische Anamnese
s.c.	- subcutan
subj.	- subjektive Anamnese
T	- Trypsin
u.d.	- ulcus duodeni
u.v.	- ulcus ventriculi

Einführung

Hinsichtlich der Pathogenese des Ulcusleidens wird die Hypersekretion der Magensalzsäure nach wie vor als wesentlicher Faktor diskutiert.

Der physiologische Zusammenhang zwischen Magen-, Zwölffingerdarm- und Bauchspeicheldrüsenfunktion fordert möglichst simultane Funktionsprüfung an diesen Organen, um Aufschluss über die Pathophysiologie des Geschwürleidens zu erhalten.

Fraktionierte Magensaftuntersuchungen vor und nach exogenem Sekretionsreiz zeigen meist eine gesteigerte Salzsäureproduktion bei Vorliegen eines Ulcus duodeni. Beim Ulcus ventriculi hingegen sind meist normale oder erniedrigte Säurewerte nachweisbar (25, 37, 39, 42, 48, 50, 55, 63).

Diesen Befunden entsprechen Ergebnisse, die von intragastraler pH-Messung und Bestimmung der Alkalitestszeit mitgeteilt wurden (32, 71, 87).

Mit Hilfe der Schlauchtechnik beobachteten Atkinson und Henley (3) eine Erniedrigung des pH-Wertes, sowohl im Magen als auch im unteren Zwölffingerdarm bei Trägern von Duodenalulcera. Im Verlauf von 24 Stunden saugten sie über eine doppelläufige Sonde Sekretfraktionen aus dem Magen und Zwölffingerdarm ab und bestimmten den pH-Wert dieser Sammlungen. Bei Magengeschwürkranken stellten sie durchschnitt-

lich höhere pH-Werte als in der Kontrollgruppe fest.

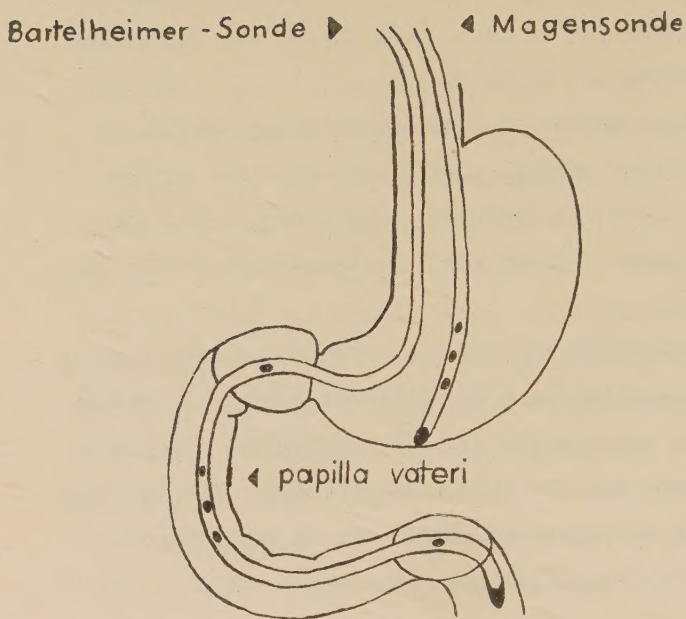
Lagerlöff, Rudewald und Perman (54) beobachteten eine beschleunigte Entleerung intragastral gegebener 0,1 n Salzsäure ins Duodenum und niedrigere pH-Werte an der Flexura duodenojejunalis bei Kranken mit Zwölffingerdarmgeschwüren. Sie verwendeten eine doppelläufige Sonde, deren eine Oeffnung zur Säuregabe im Magen mündete; die untere Oeffnung war im Duodenum zum Absaugen der zu messenden Fraktionen placiert. Unter Berieselung des Duodenums mit 0,1 n Salzsäure über eine doppelläufige Sonde und Absaugen des Magensaftes durch einen Magenschlauch beobachteten Johnston und Duthie (45) eine Hemmung histaminstimulierter Magensekretion bei gesunden Personen. Diese Hemmung blieb aus oder war abgeschwächt bei Geschwürkranken. Ottenjann und Demling (75) kamen zu dem Schluss, dass sowohl Neutralisationsvermögen im oberen Dünndarm als auch Hemmung der sauren Magensekretion vom Duodenum aus bei Patienten mit Ulcus duodeni gestört sein können. Sie untersuchten kranke und gesunde Personen unter Verwendung einer dünnen Sonde zur Berieselung der Dünndarmmukosa mit 0,1 n HCl, während gleichzeitig über eine Glaselektrode die Wasserstoffionenkonzentration im Magen und Zwölffingerdarm registriert wurde. Als maximales Neutralisationsvermögen im Duodenum stellten sie 48 -

54 mval HCl/h fest. Die geringste Neutralisationskapazität von 30 mval HCl/h fanden sie bei einem Patienten mit Ulcus duodeni.

In einer ähnlichen Versuchsanordnung ermittelte Ergebnisse interpretierte Winship (113) in dem Sinne, dass im Duodenum eines gesunden Menschen mindestens 60 mval HCl/h neutralisiert werden können.

Bei Messungen der Wasserstoffionenkonzentration im Magen und Duodenum mit einer Glaselektrode wiesen Träger eines ulcus duodeni signifikant niedrigere pH-Werte auf als eine Kontrollgruppe. Die Messungen wurden im nüchternen Magen und im Zwölffingerdarm nach Histamininjektion vorgenommen (86).

Ein exakter Vergleich der aufgeführten Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren ist schwierig. Teilweise ist eine genaue Dosierung der Sekretionsstimulation bzw. -hemmung nicht möglich. Andererseits werden zur Beurteilung der Sekretionsantwort unterschiedliche Kriterien herangezogen. Angaben über die maximale Salzsäurekonzentration, Durchschnitts-pH-Werte erfassen ebenso wie die Feststellung der Alkalitestzeit nur einzelne Komponenten sekretorischer Leistung. Der Verlust unkontrollierter Sekretmengen bei der einfachen Schlauchtechnik kann sich als additiver Störfaktor herausstellen, wenn wir den Einfluss unterschied-



Schematische Darstellung der regelrechten Placierung von Doppelballonsonde und Magenschlauch bei den durchgeführten Untersuchungen.

licher Entleerungszeiten bei Kranken und Gesunden einberechnen. Zu dieser Fehlerquelle gesellen sich bei der intestinalen pH-Metrie Ergebnisverfälschungen durch unterschiedlichen Kontakt der Elektroden mit verschiedenen Stellen der Schleimhautoberfläche einerseits und dem Sekretstrom andererseits. Eine genaue Beurteilung und der Vergleich werden weiterhin erschwert durch die Verwendung verschiedener Elektrodenarten, die in den einzelnen pH-Bereichen unterschiedliche Messgenauigkeit aufweisen.

Die Vielzahl der erwähnten Fehlerquellen kann man vermeiden bei Anwendung quantitativer Untersuchungsverfahren. Auf die bereits von anderen Autoren (116) an kleineren Gruppen gewonnenen Ergebnisse quantitativer Bicarbonat- und HCl-Bestimmungen wird bei der Diskussion der eigenen Befunde eingegangen werden.

B Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit sollen bei Kranken mit Duodenal- oder Magengeschwüren Beziehungen zwischen Salzsäureausscheidung im Magen und Bicarbonatausschüttung durch das Pankreas quantitativ untersucht werden.

Der Vergleich mit den Verhältnissen bei gesunden Personen wird vorangestellt.

Die Ergebnisse werden im Hinblick auf die Pathogenese des Geschwürs diskutiert.

C Angewandte Untersuchungsverfahren

a) Quantitative Sekretgewinnung

Die Prüfung der Pankreasfunktion führten wir nach dem von Rick (83) ausgearbeiteten Verfahren durch (109). Zur Entnahme des Duodenalsekrets schluckte der Patient morgens vor sieben Uhr eine dreiläufige Doppelballonsonde (8) in Rechtsseitenlage bis 90 cm. Die exakte Placierung der Sonde führten wir unter Röntgenkontrolle durch. Nach Auffüllen der Ballons mit je ca. 20 - 40 ml Luft blieb der proximale Teil des Schlauches unter leichter Spannung am Mundwinkel fixiert. Zur simultanen Gewinnung des Magensekretes diente ein durch Mund oder Nase eingeführter Gummischlauch, dessen Spitze wir bis ins Magenantrum vorschoben. Die regelrechte Lage beider Sonden wurde nochmals röntgenologisch überprüft und 1/2 Std. später mit der Sekretentnahme im Laboratorium begonnen. Nach Aossaugen des im Magen und Duodenum aufgestauten Sekrets sammelten wir über eine halbe Stunde den Magensaft und das Duodenalsekret getrennt in zwei 15-Minutenfraktionen. Regelmässiger leichter Sog mittels einer Rekordspritze garantierte ständiges Abfließen der Sekrete. Der Duodenalsaft wurde in eisgekühlten Behältern aufgefangen und nach Abschluss der jeweiligen Sammelperiode sofort untersucht. Die Titration des Magensaftes erfolgte nach Beendigung

des Testes. Nach Ablauf der Nüchternperiode injizierten wir zur Stimulation der Bicarbonatausschüttung 100 E Sekretin (Boots) intravenös und sammelten das Duodenalsekret zur Untersuchung in drei 20-Minutenfraktionen, während der abgesaugte Magensaft, ebenso wie in der folgenden 60-Minutenperiode, nach pH-Kontrolle verworfen wurde. Die in einigen Fällen gemessenen Säurewerte im Magensekret nach Sekretininjektion hatten keine wesentliche Änderung gegenüber der Leeresekretion ergeben.

Zur Prüfung der Enzymausschüttung gaben wir eine Stunde nach Injektion des Sekretins 70 E Pankreo-symyn (Cesekia Vitrum), um wiederum das aus dem Duodenum abgesaugte Sekret in drei 20-Minutenfraktionen zu untersuchen.

Anschliessend injizierten wir zur Magensaftanalyse 50 mg Histalog (Betazol Lilly) und sammelten bei noch liegender, abdichtender Ballonsonde das über den Magenschlauch gewonnene Sekret in acht 15-Minutenfraktionen.

Eine die Laboratoriumsuntersuchungen abschliessende Durchleuchtungskontrolle der Sondenlage gab die Gewähr für einen exakten Ablauf der quantitativen Sekretgewinnung. Stellte sich eine zwischenzeitliche Verlagerung der Sonden heraus, so wurden die Ergebnisse zur weiteren Auswertung nicht herangezogen. Die Untersuchungszeit betrug für den Patienten, ausschliesslich der Röntgenkontrollen, insges. 4 1/2 Std.

b) Sekretionsanalysen

1. Bicarbonat- und Enzymbestimmung im Duodenalsaft

Neben dem Volumen und Bicarbonatgehalt bestimmten wir zum Ausschluss einer allgemeinen sekretorischen Funktionsminderung des Pankreas die Sekretionsgeschwindigkeit der Enzyme: Trypsin, Chymotrypsin, Carboxypeptidase A, Lipase und Amylase.

Bestimmung des Trypsin:

Aktives Trypsin hydrolysiert N-Benzoylargininäthylester in N-Benzoylarginin und Aethanol. Dieser Vorgang ergibt bei 254 m μ , pH 8,0 und 25°C eine im optischen Test gut messbare Extinktionszunahme. Zur Trypsinbestimmung setzten wir 0,05 ml Duodenalsaft ein, überschreitet die Extinktionsdifferenz 0,200/min., werden geringere Mengen des zu messenden Sekrets eingesetzt. Die Berechnung erfolgt in mg (Enzymprotein)/min. Untere Grenze: 0,29 mg/min. (109).

Bestimmung des Chymotrypsin:

Als Substrat zur Messung der Chymotrypsinaktivität verwenden wir L-Tyrosinäthylester. Bei 234 m μ wird die Hydrolyse unter Feststellung der Extinktionsabnahme gemessen. Untere Grenze: 0,41 mg/min. (109).

Bestimmung der Carboxypeptidase A:

N-Carbo- β -naphthoxy-L-phenylalanin wird durch die im Pankreas gebildete Carboxypeptidase A in Phenylalanin und β -Naphthoxycarbonsäure gespalten. Unter

Die optische Messung der Enzymaktivitäten erfolgte mit dem Eppendorf-Photometer bzw. Spektralphotometer P M Q II von Zeiss.

spontaner Hydrolyse entstehendes β -Naphthol bildet mit tetrazotiertem Di-o-anisidin einen roten Farbstoff. Die Messung des mit Essigsäure extrahierten Farbstoffs erfolgt bei 546 mp. Untere Normgrenze: 0,11 mg/min. (109).

Bestimmung der Lipase (66):

Zur Bestimmung der Lipaseaktivität werden die aus einer Olivenölemulsion freigesetzten Fettsäuren mit n/10 NaOH titriert. Die Messung erfolgt bei pH 9,0 in einer durch Gummi arabicum stabil gehaltenen Emulsion mit einem automatischen Titrator über zwei Minuten. Unterer Normbereich: 662 IU/min. (109).

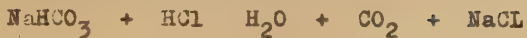
Bestimmung der Amylase:

Nach dreiminütiger Einwirkung der Pankreasamylase auf Stärke wird die enzymatische Reaktion unterbrochen. Die freigesetzten Substanzen reduzieren eine äquivalente Menge 3,5 Dinitrosalizylsäure. Die Extinktion des entstehenden roten Farbstoffs wird bei 546 mp gemessen. Untere Normgrenze: 0,17 mg/min. (109).

Bestimmung des Pankreasbicarbonats:

Nach der Methode von Lagerlöff wird zur Messung des Bicarbonatgehaltes 1 ml Duodenalsekret mit 2,0 ml 0,1 n HCl und etwa 10 ml kohlendioxidfremem Wasser versetzt und drei Minuten gekocht. Bei diesem Vorgang setzt die Salzsäure aus Bicarbonat unter Neutralisation einer äquivalenten Menge Wasser-

stoffionen Kohlendioxyd frei:



Die überschüssigen Wasserstoffionen werden durch Titration mit 0,1 n NaOH im Autotitrator bestimmt. Die Differenz zwischen vorgelegter HCl und verbrauchter NaOH, multipliziert mit 100, ergibt den Bicarbonatgehalt in mval/l. Die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Bicarbonatmenge erhalten wir durch Multiplikation mit dem Volumen der entsprechenden Fraktion. In Tab. 2 finden sich die Ergebnisse der Enzymbestimmungen bei den einzelnen Probanden unter Kennzeichnung normaler (+) und erniedrigter (-) Enzymwerte aufgeführt, während die Bicarbonatausscheidung in mval/h angegeben ist.

2. Bestimmung der Magensalzsäure:

Die Magensekretion untersuchten wir nach der Methode von Lambling (58, 59). An Stelle von Farbindikatoren benutzten wir ein automatisches Titriergerät (Autotitrator Firma Hillerkus) mit Glaselektrode: Nach Bestimmung des Volumens werden von jeder Fraktion ca. 10 ml entnommen und zur Abtrennung der Schleimsubstanzen zentrifugiert. In je 1 ml des Ueberstandes wird der pH-Wert festgestellt sowie mit 0,1 n NaOH stufenweise, über pH 3, pH 4 bis pH 9,0 titriert. Der Verbrauch an 0,1 n NaOH bis pH 3 multipliziert mit 100 ergibt die freie HCl in mval/l.

Die Ausscheidung freier HCl in der Zeiteinheit erhalten wir durch Multiplikation der Konzentrationswerte mit dem Volumen der Fraktionen.

Die verbrauchte NaOH zwischen pH 3 und pH 4,0, ergänzt durch die Hälfte des Basenverbrauchs zwischen pH 4 und pH 9,0, multipliziert mit 100, drückt den Gehalt an gebundener HCl in mval/l aus.

D Ergebnisse der quantitativen Sekretionsbestimmungen

Dem Untersuchungsgang wurden 71 Geschwürkranke und 23 gesunde Personen zugeführt. Angaben zur Dauer der Anamnese der Patienten sind in Tab. 2 wiedergegeben. Die Normalgruppe umfasst freiwillige Probanden, die anamnestisch und klinisch keinen Anhalt für Erkrankungen im Bereich des oberen Verdauungstraktes boten. Das Durchschnittsalter betrug 45 Jahre.

Die in Tab. 2 aufgeführten Patienten mit Zwölffingerdarmgeschwüren wurden nach Versagen konservativer Massnahmen zur operativen Therapie stationär aufgenommen. Die Ulcusanamnese war von sehr unterschiedlicher Dauer zwischen 2 und 27 Jahren, bei einem Durchschnittsalter von 44 Jahren. In dieser Gruppe finden sich neben einer Frau 19 männliche Patienten.

Die Gruppe der Magengeschwürkranken umfasst vier weibliche und sechs männliche Personen zwischen 35 und 62 Jahren. Die Anamnese erstreckte sich über 1 bis 25 Jahre.

Auf die weitere Untersuchung zweier Patienten musste verzichtet werden, da das Einführen der Sonden unüberwindbaren Brechreiz auslöste.

Bei sieben gesunden Personen und 21 Ulcuspatienten war die erforderliche genaue Placierung der Bartelheimersonde im Duodenum auch nach längerem Versuch

nicht möglich, da die Spitze der Sonde im Pylorusbereich hängen blieb. Für die grosse Anzahl misslungener Sondierungen machen wir Deformierungen durch Ulcusnarben, vorwiegend jedoch funktionelle Störungen der Magen-Darm-Motorik verantwortlich. - Kranke mit einer röntgenologisch und klinisch gesicherten extremen Stenosierung schieden ohnehin von der Untersuchung aus. - Seit uns Paspertin, ein Derivat des Procainamid, zur Verfügung steht, können wir diese Störungen weitgehend vermeiden. Wenn der spontane Transport der Sonde stagniert, injizieren wir 10 mg Paspertin i.v.. In der Regel passiert die Sonde reibungslos ins Duodenum etwa 10 Minuten nach der Injektion. Wir können somit die Beobachtungen anderer Autoren (47, 103) mit diesem Präparat bestätigen.

In 11 Fällen zeigte sich nach Abschluss der Sekretgewinnung bei der Röntgenkontrolle, dass die Doppelballonsonde entweder zu tief oder zu hoch gerutscht war, so dass der untere Ballon im Jejunum oder der obere Ballon im Magen lag. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden als nicht verwertbar angesehen. (Tab. 1 Spalte III).

Vor der endgültigen Festlegung des Untersuchungsganges für die vorliegende Arbeit bestimmten wir zur Orientierung die Pankreassekretion (Fermente und Bicarbonat) bei acht Gesunden und neun Ulcus-

patienten (Tab. 1 Spalte II). Bei drei von vier Patienten mit Zwölffingerdarmgeschwüren blieb die Bicarbonatproduktion unter dem Normbereich, während zwei von fünf Patienten mit Magengeschwüren eine entsprechende Bicarbonatminderung aufwiesen. Da wir jedoch die Magensekretion bei diesen Personen (Tab. 1 Spalte II) nicht nach der später angewandten Methode untersucht hatten, berücksichtigten wir diese Ergebnisse bei der statistischen Auswertung nicht. Befunde von Patienten mit Magengeschwüren wurden getrennt von denen mit Zwölffingerdarmgeschwüren ausgewertet. Zur Sicherung dieser Trennung zogen wir neben dem Röntgenbefunden Operationsbericht und die histologische Untersuchung des Operationspräparates heran.^{+) Die Ergebnisse von vier Patienten, bei denen sich eine Ulcuspenetration in die Bauchspeicheldrüse herausstellte, werden angeführt, blieben bei der statistischen Auswertung jedoch unberücksichtigt.}

In der vorliegenden Arbeit werden lediglich Untersuchungsergebnisse von Personen besprochen, die in der oben beschriebenen Weise vollkommen durchuntersucht wurden (Tab. 1 Spalte I). Eine Uebersicht der Ergebnisse unserer Pankreasfunktionsprüfungen, Magensaftuntersuchungen sowie Bemerkungen zur Anamnese geben Tab. 2. Weitere Aufteilung der

^{+) Ich danke Herrn Prof. Dr. W. Sandritter für die Ueberlassung der im Pathologischen Institut der Universität Giessen erhobenen histologischen Befunde.}

	Sekretionsanalyse Magen u. Pankreas	nur Pankreas	Ergebnis nicht verwert- bar	Sondie- rung nicht möglich	Gesamt
Gesunde	8	8	0	7	23
ulcus ventr.	10	5	4	8	27
ulcus duod.	16	4	7	13	44
ulcus duod.Pe- netr.ins Pankreas	4				
	38	17	11	28	94

Tab.: 1. Gesamtzahl der untersuchten Personen

Gruppen unter Berücksichtigung von Alter oder Dauer der Anamnese bringt bei der Fallzahl keine sicheren Erkenntnisse. Die Sekretionswerte für Salzsäure und Bicarbonat zeigen eine logarithmische Normalverteilung (19, 83, 90, 96).

Den Vergleich der Mittelwerte zur statistischen Sicherung stellten wir nach dem x-Test (106) an.⁺)

Die Angaben verschiedener Autoren über Magensekretionswerte gesunder Personen stimmen zum grossen Teil gut mit unseren Beobachtungen überein. Unter submaximaler Stimulation fand Lambling (55) einen Normbereich zwischen 4,5 - 11 mval HCl/Std.. Nach gleicher Stimulation gibt Krentz (52) breiter streuende Werte an (5 - 18,5 mval HCl/Std.). Die Durchschnittswerte von Kirsner und Ford (50) [10 - 15 mval HCl/Std.] geben die Sekretionsantwort innerhalb der ersten Stunde nach Stimulation wieder. In einer Beobachtungszeit von zwei Stunden stellten wir durchschnittlich 7,0 mval HCl/Std. fest [Normbereich 3,97 - 16,27 mval HCl/Std.]. Zaterka (118) macht Angaben über die Sekretion freier HCl innerhalb 60 Minuten der maximalen Sekretion. Hieraus ebenso wie aus höher liegenden Titrationsstufen - Titration der freien HCl bis pH 7 statt bis pH 3 - resultieren höhere Werte [24,5 mval HCl/Std.].

⁺) Für die Beratung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Priv.Doiz.Dr. R. Repges, Institut für Biochemie u. Endokrinologie der Universität der Justus Liebig Universität Giessen.

Nach intravenöser Sekretininjektion (Boots) beobachteten wir eine durchschnittliche Pankreasbicarbonatsekretion von 12,87 mval/Std.. Der Normbereich liegt zwischen 7,22 und 22,95 mval NaHCO_3 /Std..

Die von Creutzfeldt [11,0 mval], Dreiling [11,3 mval] und Burton [11,4 mval] angegebenen Werte für die ersten 30 Minuten nach Stimulation liegen erwartungsgemäss relativ höher. Auch wir stellten fest, dass der Sekretionsgipfel, sowohl in bezug auf Volumen als auch auf den Bicarbonatgehalt, 30 Minuten nach Sekretininjektion überschritten ist.

Zum Vergleich der Pufferungskapazität in den einzelnen Gruppen bildeten wir den Quotienten aus: mval HCl/Std. und mval NaHCO_3 /Std.. Der errechnete Normbereich zwischen 0,218 und 1,52 ist zum Vergleich mit den Ergebnissen bei Geschwürkranken in Tab. 3 aufgeführt. Im Gegensatz zu Beobachtungen am Hund (79, 89) stellten wir auch fest, dass der gesunde Mensch normalerweise mehr Pankreasbicarbonat als Magensalzsäure ausscheidet (5, 116).

Die durchschnittliche Säureausscheidung der Patienten mit Magengeschwüren betrug 5,47 mval HCl/Std. [3,32 - 50,92]. Bei einer Bicarbonatausscheidung zwischen 1,35 und 47,52 mval NaHCO_3 /Std. ergibt sich im Mittel der Quotient 0,575. Lediglich die wesentlich breiteren Streubereiche aller untersuchten Grössen in dieser Gruppe sind auffällig,

während keine statistisch gesicherten Unterschiede zur Normalgruppe bestehen.

Patienten mit ulcus duodeni zeigen durchschnittlich höhere Magensäurewerte [13,0 mval/Std.] als gesunde Personen [7,04], bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 2,5 % ist dieser Unterschied schwach gesichert. 12 von 20 Patienten in dieser Gruppe schieden weniger als 7,22 mval/Std. Pankreasbicarbonat aus [Streubereich: 1,48 - 38,46 mval NaHCO_3 /Std.]. Ein statistisch gesicherter Unterschied gegenüber der Normalgruppe ist jedoch nicht nachweisbar. Stark gesichert (Irrtumswahrscheinlichkeit unter 1 %) unterscheidet sich diese Gruppe in ihrer Pufferungskapazität von der Gruppe der Gesunden bei einem mittleren Quotienten von 1,75.

Tabelle 2

Pat.	Säure (mval/h)	Bicarb. (mval/h)	Enzyme					Quotient (HCl/NaHCO)	Anamn.i.J.	
			L	A	T	Ch	Cp		Rö.	subj.
1.E.G.	7,80	2,07	+	+	+	+	+	3,77	10	10
2.W.H.	22,81	6,06	+	+	+	+	+	3,76	5	3
3.J.G.	14,23	6,89	+	+	+	+	+	2,07	2	6
4.C.J.	5,07	22,12	+	+	-	+	+	0,23	1	3
5.J.H.	3,40	6,29	+	+	+	+	+	0,54	26	26
6.W.R.	32,74	23,20	+	+	+	+	+	1,47	1	12
7.F.A.	17,77	13,59	+	+	+	+	+	1,31	5	8
8.H.E.	8,55	14,81	+	+	+	+	+	0,58	27	27
9.W.A.	24,78	5,65	-	-	-	+	+	4,38	16	20
10.B.G.	6,14	12,56	-	-	-	-	-	0,49	2	11
11.H.H.	10,21	3,64	+	-	+	+	+	2,81	3	10
12.G.G.	12,60	2,42	+	+	+	+	+	5,21	1	4
13.W.H.	32,28	15,52	+	+	+	+	+	2,08	1	2
14.P.J.	10,88	2,42	-	-	-	-	-	4,50	17	17
15.B.E.	29,46	17,43	+	+	+	+	+	1,69	5	7
16.G.R.	15,25	3,82	+	+	-	-	-	3,99	1	13
17.S.K.	24,86	18,51	+	+	+	+	+	1,34	8	12
18.D.K.	18,26	2,15	+	+	+	+	+	8,49	10	14
19.R.K.	4,14	3,15	-	-	-	-	-	1,31	1	5
20.H.W.	25,07	1,04	-	-	-	-	-	24,11	15	15

Patienten mit ulcus duodeni: Ergebnisse der Sekretionsanalysen und Dauer der Ulcusanamnese

Untersuchte Pankreasenzyme: Lipase, Amylase, Trypsin, Chymotrypsin, Carboxypeptidase

+ normal

- erniedrigt

Erklärung der Abkürzungen siehe oben.

Fortsetzung Tabelle 2

Pat.	Säure (mval/h)	Bicarb. (mval/h)	Enzyme					Quotient (HCl/NaHCO ₃)	Anamn.i.J.	
			L	A	T	Ch	Gp		Rö.	subj.
1.B.L.	0,91	1,10	+	-	-	+	+	0,83	1	2
2.E.F.	10,19	4,48	+	+	+	+	+	2,28	22	22
3.B.W.	7,63	5,21	+	+	+	+	+	1,46	11	12
4.U.F.	3,55	18,41	+	+	+	+	+	0,19	3	3
5.R.H.	2,29	20,68	+	+	+	+	+	0,12	1	1
6.D.H.	6,15	8,08	+	+	+	+	+	0,76	5	6
7.S.A.	14,82	15,75	+	+	+	+	+	0,94	1	1
8.H.G.	13,88	10,70	+	+	+	+	+	1,48	11	11
9.D.H.	7,86	14,95	+	+	+	+	+	0,53	1	25
10.K.M.	3,53	5,42	+	+	+	+	-	0,65	6	10

Patienten mit ulcus ventriculi: Ergebnisse der Sekretions-
analysen und Dauer der Anamnese

1.B.H.	4,20	17,30	+	+	+	+	+	0,24
2.S.T.	6,56	15,28	+	+	+	+	-	0,43
3.F.H.	6,19	13,06	+	+	+	+	+	0,47
4.M.J.	8,83	17,64	+	+	+	+	+	0,50
5.F.M.	7,50	11,90	+	+	+	+	+	0,63
6.M.A.	5,63	7,87	+	+	-	+	+	0,72
7.N.O.	8,95	9,24	+	+	-	-	+	0,97
8.H.A.	15,83	14,32	+	+	+	+	+	1,11

Klinisch gesunde Personen: Ergebnisse der Sekretionsanalysen

Untersuchte Enzyme siehe Vorseite.

Tabelle 3

a) Magensekretion (HCl, mval/h)

	x-2s	x	x+2s
Normalpersonen	3,37	7,04	16,27
ulcus duodeni	3,32	13,00	50,92
ulcus ventriculi	0,93	5,47	32,20

b) Pankreassekretion (NaHCO₃, mval/h)

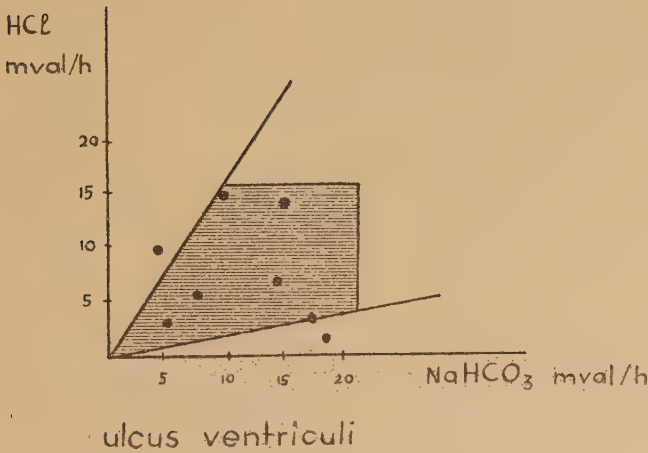
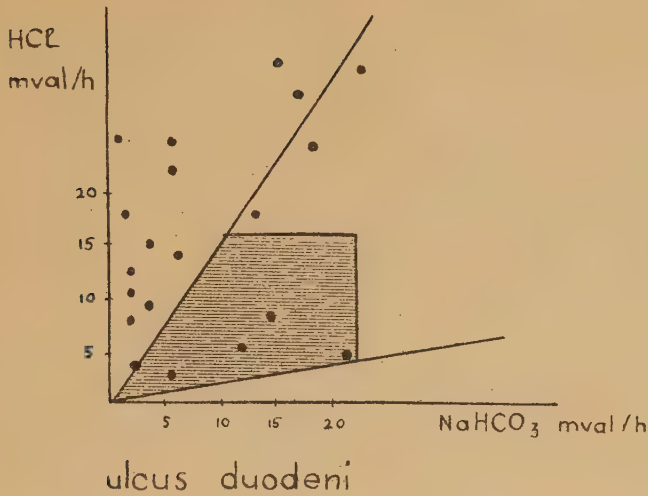
Normalpersonen	7,22	12,87	22,95
ulcus duodeni	1,48	7,44	38,46
ulcus ventriculi	1,35	8,00	47,52

c) Quotient (HCl/NaHCO₃)

Normalpersonen	0,218	0,575	1,52
ulcus duodeni	0,261	1,749	11,70
ulcus ventriculi	0,079	0,860	9,42

Mittelwerte und Standardabweichung der in Tab. 2 angegebenen Werte. 8 gesunde Personen, 10 Patienten mit ulcus ventriculi, 16 Patienten mit ulcus duodeni

Abb. 2



Darstellung des Quotienten aus Magensalzssäure und Pankreasbicarbonat bei Patienten mit ulcus duodeni und ulcus ventriculi. Die schraffierte Fläche gibt den Normbereich an, sie ist begrenzt durch die Standardabweichung der Magen- und Pankreassekretion sowie der errechneten Quotienten in der Normalgruppe.

E. Diskussion

Die Interpretation unserer Beobachtungen im Hinblick auf die Pathophysiologie der Magen- und Pankreassekretion erleichtert ein modifiziertes Regelschema (12). in Abb. 3.

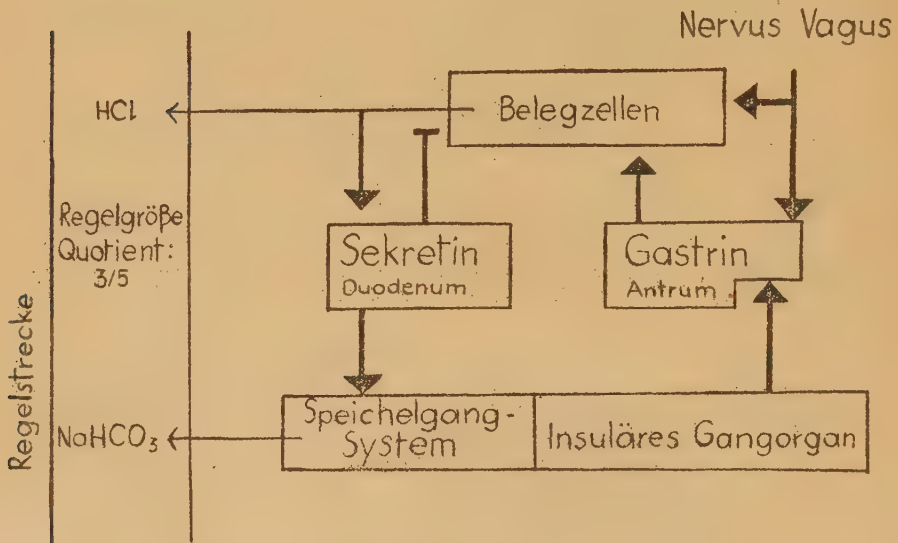


Abb. 3: Faktoren mit Einfluss auf den Quotienten $\text{HCl}/\text{NaHCO}_3$.
Die Steuerung der Magen- und Pankreassekretion ist in Form eines Regelkreises dargestellt.

Die Regelgröße ist in diesem Schema der Quotient aus Magensaure und Pankreasbicarbonat.

Auf der Regelstrecke, die sich aufteilt in salzsäureproduzierende Belegzellen einerseits und in das bicarbonatsezernierende Speichelgangsystem

andererseits, ist dieser Quotient konstant zu halten.

Als Fühler zur Messung der Regelgrösse sind Duodenalschleimhaut und Antrum experimentell gesichert - Regler 1 u. 2: Ansäuerung im Duodenum bewirkt eine vermehrte Inkretion von Sekretin, das einerseits die Bicarbonatsekretion steigert (10), andererseits die Salzsäureproduktion hemmt (22, 46, 53) - Sekretinmechanismus. Ebenso lässt bei einem pH-Wert unter 1,5 im Antrumbereich die Salzsäureproduktion nach.

Becker schliesst aus seinen Beobachtungen, dass unter physiologischen Bedingungen die Zellen des insulären Gangorgans Einfluss auf die Salzsäureproduktion und auch auf die bicarbonatbildenden Zellen des Speichelgangsystems haben. Das insuläre Gangorgan ist dann als 3. Regler in das Regelschema einzubeziehen.

Eine vierte Regelstation des Säure-Basenmilieus im oberen Dünndarm wird durch das parasympatische System dargestellt.

A. Es wird deutlich, dass eine gesteigerte HCl-Produktion hervorgerufen sein kann durch:

- | | |
|--|--|
| 1. verstärkten Vagusreiz | höhere Einstellung
der Fühler im Re-
gelschema |
| 2. erhöhte Gastrininkretion | |
| a) antraler Mechanismus | |
| b) Pankreasadenome vom
insulären Gangorgan
ausgehend (11, 12, 119) | |

3. primär oder sekundär grössere Belegzellenzahl (61, 77, 78):

höhere Einstellung der Regelstrecke

4. Mangel an Sekretin (22, 46, 53):

verminderte Effektivität der Kraftschalter
im Fühlerbereich

B. Eine verminderte Bicarbonatsekretion resultiert aus:

1. Schädigung des exokrinen Pankreas:

niedrigere Einstellung der Regelstrecke

2. Mangel an Sekretin (22, 54, 109)

- | | |
|---|--------------------------|
| a) verminderte Sekretinbildung | verminderte Effektivität |
| b) Inaktivierung des gebildeten Sekretins | der Kraftschalter |

3. Der Einfluss des N. vagus auf die Pankreassekretion ist noch nicht eindeutig geklärt.

In den nachfolgenden Ausführungen soll versucht werden, eine Differenzierung der messbaren Sekretionsstörungen beim Geschwürleiden vorzunehmen. Messungen der Wasserstoffionenkonzentration im oberen Dünndarm unter verschiedenen Versuchsbedingungen weisen auf ein Pufferungsdefizit beim Zwölffingerdarmgeschwür hin (3, 20, 50, 107). Um Rückschlüsse auf die Ätiologie des Geschwürleidens ziehen zu können, bestimmten wir mit Hilfe quantitativer Methoden unter spezifischer Stimulierung die gesamte Ausscheidung an freier Magensalzsäure und Pankreasbicarbonat bei Gesunden sowie Patienten mit Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren. Eine Ergebnisver-

fälschung durch Resorption überschüssiger Säure im Zwölffingerdarm (54) wird vermieden, da der im bulbus duodeni liegende obere Ballon der Bartelheimersonde den Uebertritt von Magensäure verhindert und diese dauernd abgesaugt wird.

Die Stimulation sowohl der Magensäure als auch des Pankreasbicarbonat mit Standarddosen erzielt zwar nicht immer eine maximale Ausscheidung, deckt aber evtl. Unterschiede in der Empfindlichkeit der Erfolgsorgane auf, die bei individueller Maximaldosierung (115) ausgeglichen werden.

Banks, Dreiling, Dyck, Janowitz (5) beobachteten bei allen ihren 10 untersuchten Patienten mit Zwölffingerdarmgeschwüren eine normale Bicarbonatsekretion, während nur vier der Kranken die ausgeschiedene Salzsäure vollkommen neutralisieren konnten. Mit letzteren Angaben stimmen unsere Ergebnisse überein, wir stellten jedoch bei 12 von 20 Ulcus duodeni-Patienten eine Pankreasbicarbonatausscheidung unterhalb der Norm fest. Diese Befunde bestätigen die Beobachtungen von Wormsley und Mahoney (116), die unzureichendes Neutralisationsvermögen bei 9 von 10 untersuchten Patienten feststellten. Die durchschnittlichen Bicarbonatwerte waren geringer als in der Kontrollgruppe, der Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant.

Der Vergleich der gemessenen Parameter bei Patien-

ten mit ulcus ventriculi und in der Kontrollgruppe zeigt, dass von einer einheitlichen Pathogenese und Manifestation des Ulcusleidens nicht gesprochen werden kann. Eine breite Streuung der Sekretionsantworten und der resultierenden Quotienten weist auf die Inhomogenität dieser Gruppe hin.

Sieben von 10 Patienten mit ulcus ventriculi sezernierten genügend Pankreasbicarbonat, um die jeweils festgestellte Hypo- oder Normochlorhydrie zu neutralisieren mit unterschiedlichem Bicarbonatüberschuss.

Bei drei Patienten wiesen wir praeoperativ eine normacide Magensekretion und subnormale Pankreasbicarbonatwerte nach (B.W., E.F., H.G.). Nach langer Anamnese mit Zwölffingerdarmgeschwüren wurde jetzt röntgenologisch ein Magengeschwür festgestellt. Unter der Operation fanden wir bei zweien dieser Patienten neben dem ulcus an der kleinen Curvatur Narben im bulbus duodeni. Die Entstehung des Magengeschwürs auf dem Boden einer narbenbedingten Entleerungsstörung ist in diesen Fällen wahrscheinlich. Diese drei Fälle sind entsprechend der Auffassung Schades und Veselys (97, 107) als kombinierte Geschwüre von reinen Magengeschwüren zu trennen, da sie bezüglich Säuresekretion und Prädispositionsalter den Zwölffingerdarmgeschwüren ähneln.

Ein Pufferungsdefizit bedingt durch subnormale Bicarbonatausscheidung bei normaler HCl-Produktion fanden wir in der Tat auch bei sieben Patienten mit einem ulcus duodeni. Man kann demnach als weiteren Faktor zur Kennzeichnung kombinierter Geschwüre das Pufferungsdefizit bei Normacidität hinzufügen. Eine primäre oder sekundäre Insuffizienz des bicarbonatproduzierenden Speichelgangsystems ist in diesen zehn Fällen (7 ulcus duodeni, 3 kombinierte ulcera) offenbar ursächlich an dem Leiden beteiligt.

Eine primäre Insuffizienz könnte Ausdruck einer anlagebedingten Hypoplasie oder einer abgelaufenen entzündlichen Schädigung sein. Als Ursache für eine sekundäre Insuffizienz ist eine verminderte Sekretinproduktion mit folgender Atrophie des Gangorgans denkbar, wie wir das bei Schädigung der Dünndarmmukosa z.B. durch Alkohol und beim M. Whipple beobachten (109). Entsprechend unserem Schema läge also in diesem Falle der Defekt im Bereich eines Reglers. Theoretisch ist jedoch auch ein erhöhter Bedarf der Regelstrecke (bicarbonatbildende Zellen des Gangorgans) an Sekretin wegen teilweiser Inaktivierung des gebildeten bzw. injizierten Sekretins durch vorhandene Antikörper zu erwägen. Zur weiteren Klärung des pathophysiologischen Geschehens können histologische Befunde sowie quantitative Sekretinbestimmungen im Serum beitragen, die bis heute noch nicht möglich sind.

Bei vier Patienten mit Ulcus duodeni fanden wir normale Sekretionswerte sowohl bezüglich der Magensäure als auch des Pankreasbicarbonats. Wenn wir davon absehen, dass eine erhöhte Salzsäuresekretion nicht in allen Stadien des ulcus duodeni vorliegen muss, so gaben diese Patienten zum Untersuchungszeitpunkt keinen Anhalt für eine pathogenetisch wichtige Sekretionsanomalie im Sinne unserer Fragestellung. Eine Insuffizienz des lokalen Schleimhautschutzes, erhöhte Pepsinaktivität und lokale Durchblutungsstörungen sind hier als ätiologische Faktoren anzuführen. Sie bedürfen jedoch weiterer Klärung durch Biopsien und differenzierte Analysen der Sekretfraktionen unter Berücksichtigung der Pepsinaktivität und qualitativer Bestimmung der Schleims-substanzen.

Alle neun Patienten mit Hyperchlorhydrie bei ulcus duodeni wiesen ein Pufferungsdefizit auf (Abb. 4). In bezug auf die Bicarbonatausscheidung bestehen jedoch in dieser Gruppe erhebliche Unterschiede. Extrem niedrige Pankreasbicarbonatwerte stellten wir fest bei zwei Patienten mit später nachgewiesener Pankreaspenetration. Zum Zeitpunkt der Untersuchung besteht eine makroskopisch nachweisbare Schädigung des Pankreas, Rückschlüsse auf das Verhalten der Pankreassekretion im Verlauf der 14- bzw. 15-jährigen Ulcusanamnese sind leider nicht möglich. Verlaufsuntersuchungen bei rezidivierenden

bb. 4

gende s. Rückseite

- 30 a -



ulcera duodeni, die unter konservativer Behandlung stehen, wären hierzu erforderlich. Die Pankreasbicarbonatausscheidung zweier weiterer Patienten mit Hyperchlorhydrie liegt unterhalb der Normgrenze, ohne dass eine direkte Pankreasschädigung nachweisbar ist. Eine Schädigung der Isthmuszellen oder chronischer Mangel an Sekretin müssen für die Unterbrechung des Sekretionsregelkreises verantwortlich gemacht werden. Bei den übrigen fünf Patienten dieser Gruppe, deren Bicarbonatausscheidung im oberen Normbereich liegt, wird der Versuch zur Kompensation einer extrem hohen Salzsäureausscheidung bei intaktem Sekretinmechanismus deutlich. Da die Kompensationsmöglichkeit des Regelkreises jedoch beschränkt ist, führt ein Ueberwiegen der Störgrösse Salzsäure zur Dekompensation. Wir können lediglich einen Mangel an Sekretin als Ursache für diese Störung ausschliessen, da die hohe Bicarbonatsekretion als Indikator für eine genügende Funktion des Sekretinmechanismus gelten kann. Ob eine primär höhere Belegzellenzahl, überschüssende Gastrinproduktion oder verstärkter Vaguseinfluss zur Dekompensation führen, wäre durch Biopsien, quantitative Gastrinbestimmungen im Serum und Sekretionsanalysen unter Vagushemmung zu klären. Bei nur fünf von 20 Patienten mit ulcus duodeni ist also die alleinige Ursache für das Geschwürleiden in einer abnorm hohen Salzsäureausscheidung

zu suchen.

Da Sekretin sowohl die Säureproduktion im Magen hemmt als auch die Bicarbonatsekretion des Pankreas fördert, ist aus den Ergebnissen zu schliessen, dass dem Sekretinmechanismus grundlegende Bedeutung in der Pathophysiologie des Geschwürleidens zukommt. Ob am Anfang des Leidens eine Schwäche dieses Reglers steht, oder die Entwicklung eines circulus vitiosus (Duodenitis - Sekretinmangel bzw. frühzeitige Inaktivierung des Sekretins - vermehrte Salzsäureproduktion und verminderte Bicarbonatsekretion) erst die Neigung zum Rezidiv bedingt, bleibt noch zu klären.

Zu wenig ist über die sekretinbildenden Zellen bekannt, und quantitative Sekretinbestimmungen im Serum stehen noch aus.

F Zusammenfassung

An Hand quantitativer Untersuchungsmethoden bei 20 Patienten mit ulcus duodeni, 10 Patienten mit ulcus ventriculi und acht gesunden Personen wird eine Beurteilung der Magensalzsäure- und Pankreasbicarbonatsekretion vorgenommen. Ergebnisse halbquantitativer indirekter Methoden werden diskutiert.

Die Magensalzsäureausscheidung wurde während zwei Stunden nach Stimulation mit 50 mg Histalog (Beta-zol Lilly) gemessen, während die Bicarbonatausschüttung in der ersten Stunde nach intravenöser Gabe von 100 E Sekretin (Boots) bestimmt wurde.

Sieben Patienten mit ulcus ventriculi zeigten eine ausreichende Pufferungskapazität im Duodenum. Von drei weiteren Patienten dieser Gruppe mit sog. kombinierten Ulcera wiesen zwei eine erheblich verminderte Pankreasbicarbonatsekretion auf, während die Salzsäureproduktion im Normbereich lag.

11 Patienten von 20 mit ulcus duodeni boten bei Normo- oder Hyperchlorhydrie subnormale Pankreasbicarbonatwerte und ein entsprechendes Pufferungsdefizit, während fünf Patienten dieser Gruppe eine die Hyperchlorhydrie nicht ausgleichende normale Pankreasbicarbonatausscheidung aufwiesen.

Vier Patienten hatten bei Vorliegen eines ulcus

duodeni sowohl eine Normochlorhydrie als auch normale Pankreasbicarbonatwerte. Ein Regelschema erläutert mögliche Störungen im Sekretionsmechanismus sowohl für Salzsäure als auch für Bicarbonat beim Geschwürleiden.

G Literaturverzeichnis

1. AMMAN, R.:
Fortschritte der Pankreasdiagnostik.
Exp. Med. Pathol. u. Klinik, Bd. 22
Springer Verlag 1967
2. ANDERSSON, S. u. M.J. GROSSMAN:
Effekte of Histalog and Sekretin on gastroduodenal profile of pH, potential difference and pressure in man.
Gastroenterology 51, 10-17, 1966
3. ATKINSON, M. u. K.S. HENLEY:
Levels of intragastric and intraduodenal acidity.
Clin. Sc. 14, 1-14, 1955
4. BACH, F.:
Zur Therapie der insuffizienten Magensaftsekretion.
Fortschr. Med. 83, 33-34, 1965
5. BANKS, P.A., W.P. DYCK, D.A. DREILING und H.D. JANOWITZ:
Sekretory capacity of stomach and pancreas in man.
Gastroenterology 53, 575-578, 1967
6. BANKS, P.A., W.P. DYCK, D.A. DREILING und H.D. JANOWITZ:
Peak gastric acid and peak pancreatic bicarbonate outputs in man.
Clin. Res. 15, 228, 1967
7. BARON, J.H.:
Studies of basal and peak acid output with an augmented histamine test.
Gut 4, 136, 1963

8. BARTELHEIMER, H.:
Quantitative fraktionierte Pankreas- und Gallensaftuntersuchung durch Anwendung einer dreiläufigen Doppelballonsonde.
Dtsch. med. Wschr. 78, 993-995, 1953
9. BARTELHEIMER, H.:
Die heutige Diagnostik der Krankheiten des exkretorischen Pankreas.
In: Fortschritte der Gastroenterologie
München, Berlin 1960, S. 50-103
10. BAYLISS, W.M. und E.H. STARLING:
J. Physiol. 28, 325, 1902
zit. n. Rick
11. BECKER, V.:
Sekretionsstudien am Pankreas. Zwanglose Abhandlung aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie.
Georg Thieme Verlag 1957
12. BECKER, V.:
Ueber den Zollinger-Ellison Mechanismus.
Klin. Wschr. 44, 370-375, 1966
13. BERK, J.E., M.E. REHFUS, J.E. THOMAS:
The acidity of the ulcerbearing area of the duodenum in normal persons.
Amer. J. Dig. Dis. 2, 276, 1942
14. BERNSTEIN, R.E.:
Potassium, Sodium and Calcium content of gastric juice; normal values.
J. Lab. clin. Med. 40, 707, 1952
15. BLAIR, E.L., D.G. CLARK, A.A. HARPER, H. LAKE and T. SCRATCHERD:
A gastric phase of pancreatic secretion.
J. Physiol. (London) 184, 812-814, 1966

16. BUTLER, T.J.:

A study of the pancreatic response to food after gastrectomy in man.

J. Brit. Soc. of Gastroenterol. 1, 55-61, 1960

17. CARD, W.I. und I.N. MARKS:

The relationship between the acid output of the stomach following maximal histamine stimulation and the parietal cell mass.

Clin. Sci. 19, 147, 1960

18. COMFORT, M.W.:

Acidity of the duodenal contents in health and disease: A review of clinical investigations.

Gastroenterology 4, 135, 1945

19. CREUTZFELDT, W.:

Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas.

Verh. d. dtsh. Ges. f. Inn. Med.

70. Bd. 1964, S. 781-799

20. DEMLING, L., H. KINZLMEIER, N. HENNING u. R. OTTENJANN:

Die H-Ionenkonzentration im Duodenum und ihre klinische Bedeutung.

Klin. Wschr. 41, 1166, 1963

21. DEMLING, L., H. KINZLMEIER, N. HENNING:

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung inhibitorischer Pharmaka am menschlichen Magen.

Gastroenterologia (Basel) 78, 269, 1952

22. DEMLING, L., R. OTTENJANN u. H. GEBHARDT:

Pankreas und peptisches Geschwür.

Gastroenterologia (Basel) 102, 129-134, 1964

23. DOBERNECK, R.C.:

Relationship of the pancreas to experimental peptic ulcer and gastric secretion.

Surgery 53, 477-483, 1963

24. DRAGSTEDT, L.R.:
Pathogenesis of gastroduodenal ulcer.
Archives of Surgery 44, 438, 1942

25. DRAGSTEDT, L.R. und E.R. WOODWARD:
Quantitative studies on mechanism of gastric secretion in health and disease.
Ann. Surg. 132, 626-640, 1950

26. ELLIOTT, D.W., D.A. TAFT, E. PASSARO und R.M. ZOLLINGER:
Pancreatic influence on gastric secretion.
Surgery 50, 126, 1961

27. FORELL, M.M., H. STAHLHEBER:
Ueber die Wirkung von Sekretin und Pankreozymin auf die exkretorische Pankreasfunktion und ihre diagnostische Anwendungsmöglichkeiten.
Klin. Wschr. 42, 675-679, 1964

28. GILLESPIE, I.E. und A.W. KAY:
Effect of medical and surgical vagotomy on the augmented histamine test in man.
Brit. med. J. 5239, 1557-1560, 1961

29. GREENLEE, H.B., T.S. NELSON u. L.R. DRAGSTEDT:
Studies on the relation of the pancreas to gastric secretion.
Arch. Surg. 79, 1004-1008, 1959

30. GROSSMANN, M.J.:
The glands of Brunner.
Physiological reviews 38, 674, 1958

31. HALLENBECK, G.A., C.F. CODE und D.C. McILRATH:
Absence of demonstrable gastric secretagogue in normal pancreatic tissue.
Gastroenterology 44, 627, 1963

32. HART, W. und R. LICK:
Die Bedeutung der Etagen-pH-Metrie für die
Magenchirurgie.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 303, 333-349, 1963
33. HARTZELL, J.M. und J.H. GRINDLAY:
Changes in duodenal pH after exclusion of
pancreatic secretion in dogs.
Arch. Surg. 85, 142, 1962
34. HARPER, A.A. und H.S. RAPER:
Pancreozymin, a stimulant of the secretion of
pancreatic enzymes in extracts of the small
intestine.
J. Physiol. London 102, 115-125, 1943
35. HELLWIG, A.:
Zur Ulkuskrankheit des Magens und Zwölffinger-
darms.
Dissertation 1962
Chir. Univ. Klinik Freiburg Bsg.
36. HENMATI, A.:
Ueber die Endoradiosonde und ihren praktischen
Wert im Vergleich zur fraktionierten Magensaft-
ausheberung.
Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 211, 1-13, 1965
37. HENNING, N. und L. NORPOTH:
Untersuchungen über die sekretorische Funktion
des Magens während des nächtlichen Schlafes.
Arch. f. Verdauungskr. 53, 64-87, 1933
38. HOFF, F.:
Klinische Physiologie und Pathologie.
Stuttgart 1962
39. HOLLENDER, L., M. ADLOFF und A.G. WEISS:
Y a-t-il lieu d'envisager des nuances dans les
modalités opératoires de l'ulcère gastro-duodenal?
Arch. Mal. App. dig. 49, 1464-1479, 1960

40. HOLLANDER, F.:
The components of the gastric secretion.
Amer. J. dig. dis. 3, 651, 1936

41. HOWARD, J.M. und G.L. JORDAN:
Surgical diseases of the pancreas.
Philadelphia 1960

42. IVY, A.C. und K.W. LIEPINS:
Effect of 1,2,4 - triazole ethylamine on
gastric secretion.
Amer. J. Physiol. 198, 614, 1960

43. JABLONSKA, M., E. SOUCKOVA und L. STAMIDIS,
J. SNOBL:
Beitrag zum Studium der Magensekretion unter
maximaler Histaminstimulierung.
Zschr. inn. Med. 22, 166-172, 1967

44. JANOWITZ, H.D. und D.A. DREILING:
The pancreatic secretion of fluid and
elektrolytes.
In: The exocrine pancreas, Ciba-Symposium
London 1962

45. JOHNSTON, D. und H.L. DUTHIE:
Effect of acid in the duodenum on histamine-
stimulated gastric secretion in man.
Gut 5, 573-580, 1964

46. JORDAN, P.H. und M.D. PETERSON:
Effects of Sekretin upon gastric secretion.
Annals of surgery 156, 914, 1962

47. JUSTIN-BESANÇON, L., A. CORNET u. M. GRIVAUX:
Röntgenologische und klinische Untersuchungen
mit Metoclopramid, einem zentralen Regulans
der Motorik des Verdauungstraktes.
Med. Klinik 36, 1462, 1965

48. KAY, A.W.:

Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl.

Brit. med. J. July 11, 77, 1953

49. KEARNEY, R.W., M.W. COMFORT u. A.E. OSTERBERG:

Hydrogen ion concentration of the duodenal contents under fasting conditions in normal persons and in patients with duodenal ulcer: a comparative study.

J. Clin. Invest. 20, 221, 1941

50. KIRSNER, J.B. und H. FORD:

The gastric secretory response to Histalog: One-hour basal and Histalog secretion in normal persons and in patients with duodenal and gastric ulcer.

J. of Lab. clin. med. 46, 307, 1955

51. KOSTER, K.H. and S.J. RUNE:

Antral control of gastric acid secretion.

The Lancet 7, 1183-1187, 1963

52. KRENTZ, K.:

Technik moderner Sekretionsanalysen der Magenschleimhaut.

Dtsch. med. Wschr. 91, 356-358, 1966

53. LA BARRE, J. und J. CASTIAU:

A propos des effets antiulcéreux gastriques de la sécrétine.

Acta gastroent. belg. 28, 382, 1965

54. LAGLERLOF, H.O., M.B. RUDEWALD u. G. PERMAN:

The neutralization process in duodenum and its influence on the gastric emptying in man.

Acta med. scand. 168, 269-284, 1960

55. LAMBLING, A. und J.J. BERNIER:

Etude fonctionnelle de la sécrétion gastrique normale et pathologique.

Gastroenterologia 92, 335-351, 1959

56. LAMBLING, A., J.J. BERNIER, J. BADOZ-LAMBLING und Ch. DIVES:

Contribution à l'étude de la physiopathologie de la sécrétion gastrique histaminique. III Etude physicochimique du dosage titrimétrique de l'acidité. Interprétation des sucs gastriques.

Sem. Hôp. 1956, 589

57. LAMBLING, A., J. BADOZ-LAMBLING, R. LEBouc und J.J. BERNIER:

Contribution à l'étude de la Physiopathologie de la sécrétion gastrique. III Interpretation des renseignements fournis par la titrimétrie des sucs gastriques.

C.R. Soc. Biol. (Paris) 149, 1953, 1956

58. LAMBLING, A., J.J. BERNIER u. J. BADOZ-LAMBLING:

L'exploration fonctionnelle de l'estomac.

Arch. Mal. App. dig. 49, 1073, 1960

59. LAMBLING, A., J.J. BERNIER, J. BADOZ-LAMBLING:

Acidimetrische Analyse des Magensaftes bei fraktionierter Aspiration und Histaminstimulierung.

Triangel 6, 277, 1960

60. LAMBLING, A. und J.J. BERNIER:

Das Verhalten der Magensekretion im Verlauf von Gastritiden.

Internist 4, 223, 1963

61. LANDOR, J.H., J.F. PORTERFIELD u. W.S. WOLFF:

The parietal cell response to chronic gastric secretory stimulation.

Surgery 122, 61, 1966

62. LAUDANO, O.M. und E.C. RONCORONI:

Determination of the dose of Histalog that provokes maximal gastric secretory response.

Gastroenterology 49, 372, 1965

63. LEVIN, E.K., J.B. KIRSNER u. W.L. PALMER:
A simple measure of gastric secretion in man.
Comparison of one hour basal secretion, histamine secretion and twelve hour nocturnal secretion.
Gastroenterology 19, 88, 1951
64. McILRATH, D.C., M.B. KENNEDY u. G.A. HALLENBECK:
Relationship between atrophy of the pancreas and gastric secretion: an experimental study.
Amer. J. Dig. 8, 623, 1963
65. MAGEE, D.F., L.A. FRAGOLA u. T.T. WHITE:
Influence of parasympathetic innervation on the volume of pancreatic juice.
Ann. Surg. 161, 15-20, 1965
66. MARCHIS-MOUREN, G., L. SARDA u. P. DESNUELLE:
Inhibition of pancreatic lipase by diethyl-p-nitrophenyl phosphate in emulsion.
Biochim. Biophys. Acta 37, 570, 1960
67. MARTIN, F. und R. LAMBERT:
Physiologie de la sécrétion gastrique.
Acta gastroent. belg. Vol. XXVIII, 1965
68. MARTINI, G.A.:
Die Funktionsdiagnostik des Pankreas.
Fortschr.auf d.Geb. d. Röntgen-Str. 95, 809-820, 1961
69. MENGUY, R.:
Die Aetiologie des Zwölffingerdarmgeschwürs.
Münch. Med. Wschr. 106, 575, 1964
70. MÜLLER-WIELAND, K.:
Folgen einer sekretorischen Pankreasinsuffizienz.
Dtsch. Arch. klin. Med. 208, 361-370, 1962
71. NÖLLER, H.G. und E. BUCHHEIM:
Die antazide Wirkung von Magnesiumaluminäthdrat.
Med. Klin. 59, 342, 1964

72. NÖLLER, H.G. und G. KODABAKSH:
Säurebildungsleistung des Magens und ihre Individualstreuung.
Fortschr. d. Med. 82, 264-68, 1964
73. NYHUS, L.M., M. MIGNON u. L.S. SEMB:
Die physiologische und klinische Bedeutung von Gastrin.
Gastroenterologie 3, 299-307, 1965
74. OTTENJANN, R.:
Moderne Methoden zur Bestimmung der Magensekretion.
Med. Klin. 62, 489-492, 1967
75. OTTENJANN, R. und L. DEMLING:
Ueber die Regulation der duodenalen Wasserstoffionenkonzentration und ihre Bedeutung für die Ulkusgenese.
Gastroenterologia Basel 102, 129, 1964
76. PAPNAYAPPOLOS, G.E., N. ATHANASOPOULOS und G. BILIARS:
Studies on nocturnal secretion.
Amer. J. dig. Dis. 21, 41, 1954
77. PEARL, J.M., W.P. RITCHIE jr., R.B. GILSDORF, J.P. DELANY, A.S. LEONARD:
Hypothalamic stimulation and feline gastric mucosal cellular populations.
J. Amer. med. Ass. 195, 281, 1966
78. POLACEK, M.A. und E.H. ELLISON:
Parietal cell mass and gastric acid secretion in the Zollinger-Ellison-Syndrome.
Surgery 60, 606-614, 1966
79. POTH, E.J. und S.M. FROMM:
The relation of pancreatic secretion to peptic ulcer formation; III The Influence of the hypoglycemic glycogenolytic factor.
Gastroenterology 16, 490, 1950

80. PRESHAW, R.M. und M.I. GROSSMAN:
Stimulation of pancreatic secretion by extracts of the pyloric gland area of the stomach.
Gastroenterology 48, 36-44, 1965
81. QUIRATE, C. et al.:
Glucagon and inhibition of gastric secretion.
Arch. Surg. 93, 475, 1967
82. RHEAULT, M.J., L.S. SEMB, H.N. HARKINS und L.M. NYHUS:
Acidification of the gastric antrum and inhibition of gastric secretion.
Annals of Surgery 161, 587, 1965
83. RICK, W.:
Zur Physiologie und Pathologie der Enzymsekretion des Pankreas.
Habilitationsschrift Giessen 1963
84. RODBRO, P. und P.M. CHRISTIANSEN:
Quantitative determination of gastric intrinsic factor after large doses of histamine in healthy persons.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 19, 186-188, 1967
85. ROSS, B. und A.W. KAY:
The insulin-test after vagotomy.
Gastroenterology 46, 379, 1964
86. ROSSET, N.E., J.E. DUNSCOMB jr., L.F. CUELLO, L.J. RODRIGUEZ und C.M. COHEN:
In situ pH of gastric contents in patients with gastric and duodenal ulceration under therapy.
Amer. J. Gastroenterology 36, 553, 1961
87. ROVELSTAD, R.A.:
Continuously recorded pH of gastric and duodenal contents in patients with and without duodenal ulcers.
Gastroenterology 31, 530, 1956

88. RUNE, S.J. und K.H. KOSTER:
Gastric acidity measured by dialysis.
Lancet 1180-1187, 1963 II
89. RUNE, S.J. und F.W. HENRIKSON:
Secretory rate of gastric acid and pancreatic
bicarbonate in the dog after feeding.
Gastroenterology (Baltimore) 52, 930-939, 1967
90. SARLES, H. und J.C. SARLES:
Chronische alkoholische Pankreatitis und chro-
nische calcifizierende Pankreatitis.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 70, 773-780, 1964
91. SCOBIE, R.A.:
Histalog (Ametazole Hydrochloride) as a substi-
tute for Histamine in determination of maximal
acid output.
Brit. Med. J. 1, 1287-1288, 1965
92. SEGAL, H.L.:
Physiology of gastric secretion.
Amer. J. Gastroenterology 44, 423-430, 1965
93. SHAY, H., S.S. FELS und H.A. SIPLET:
A self regulatory duodenal mechanism for gastric
acid control and an explanation for the pathologic
physiology of uncomplicated duodenal ulcer.
Amer. J. Dig. dis. 9, 124, 1942
94. SHAY, H. und D.C.H. SUN:
Stress and gastric secretion in man. I A study
of the mechanism involved in insulin hypogly-
cemia.
Amer. J. Med. Sci. 228, 630, 1954
95. SIRCUS, W.:
Evidence for gastric secretagogue in the circu-
lation and gastric juice of patients with
Zollinger-Ellison-Syndrome.
Lancet 671, 1964 II

96. SUN, D.C.H.:
Normal values for pancreozymin-secretin-test.
Gastroenterology 44, 602-606, 1963
97. SCHADE, R.O.K.:
Schweiz. Z. allg. Pat. Bakt. 21, 372, 1958
zit. n. Vesely 1964
98. SCHLOTTHAUER, B. und NÖLLER, H.G.:
Ergebnisverfälschung bei der Magenuntersuchung
bedingt durch die Schlauchtechnik.
Münch. Med. Wschr. 106, 785-789, 1964
99. SCHULTIS, K., F.X. SAILER und E. WAGNER:
Diagnose und Therapie benignen und malignen
Pankreasgeschwülste.
Gastroenterologia 469-475, 1965
III. Ungar. Kongr. f. Inn. Medizin
100. STAHLHEBER, H. und M.M. FORELL:
Ueber den praktischen Wert verschiedener Magen-
säurebestimmungen.
Münch. Med. Wschr. 109, 1054-1058, 1967
101. STELZNER, F.:
Die Bedeutung der Leber bei der Entstehung des
Magenduodenalulcus.
Langenbeck's Arch. klin. Chirurgie 305, 371-396,
1964
102. STEMPIEN, S.J., J.D. FRENCH und A. DAGRADI et al.:
The early and delayed phases of gastric acid
secretion in response to insulin hypoglycemia.
The hypoglycemia secretory response in duodenal
ulcer patients after vagotomy-pyloroplasty.
Gastroenterology 34, 111, 1958
103. STILLGER, E.:
Untersuchung über die Wirkung von Metoclopramid
am Magen mit der Endoradiokapsel (Heidelberger
Kapsel).
Med. Welt 18, 1319-1320, 1967

104. THOMAS, J.E.:
The external secretion of the pancreas.
Springfield III, 1950
105. TORRELFON, G., G. KUSTER, F. BIEL, L. PACHALY:
La fraktion alcaline au sucgastrique dans les
gastrites chroniques.
Arch. Mal. Appar. dig. 54, 663, 1965
106. VAN DER WAERDEN, B.L. und E. NIEVERGELT:
Tafeln zum Vergleich zweier Stichproben mit-
tels x-Test und Zeichentest.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956
107. VESELY, K.T.:
Beitrag zur Aetiopathogenese der Gastroduodenal-
geschwüre.
Dtsch. Z. f. Verdauungs- u. Stoffw. Krankheiten
24, 241, 1964
108. WAGNER, E. und SCHULTIS, K.:
Spätergebnisse nach Billroth II-Magenresektion
unter Berücksichtigung der exokrinen Pankreas-
funktion.
Acta tertii conventus med. int. hungarici 1965,
144 - 148
109. WAGNER, E.:
Die Pathophysiologie der exokrinen Pankreas-
funktion vor und nach Magenresektion vom Typ
Billroth II.
Dtsch. med. Wschr. 92, 1016-1022, 1967
110. WARD, S., J.E. GILLESPIE, E. PASSARO und
M.J. GROSSMAN:
Comparison of histalog and histamine as stimu-
lants for maximal gastric secretion in human
subjects and in dogs.
Gastroenterology 44, 620, 1963
111. WHITE, T.T. et al.:
Effect of truncal and selective vagotomy on
duodenal aspirates.
Ann. Surg. 164, 257-266, 1966

112. WHITE, T.T. und D.F. MAGEE:
Progress in the surgery of the pancreas
since 1945.
Progress in Surgery 1, 123-138, 1961
113. WINSHIP, D.H.:
Acid neutralizing capacity of the intact
human duodenum.
Clin. Res. 14, 308, 1966
114. WOLLAEGER, E., M.W. COMFORT u. J.F. WEIR:
The total solids, fat and nitrogen in the feces:
I A study of normal persons and patients with
duodenal ulcers on a test diet containing large
amounts of fat.
Gastroenterology 6, 83-104, 1946
115. WORMSLEY, K.G. und M.P. MAHONEY:
Parietal cell responsiveness in duodenal ulcer.
Brit. Med. J. 1, 278, 1967
116. WORMSLEY, K.G. und M.P. MAHONEY:
Acid and bicarbonate secretion in health and
disease.
Lancet 1967 I, 657-658
117. WORMSLEY, K.G. und M.I. GROSSMAN:
Inhibition of gastric acid secretion by secretin
and endogenous acid in the duodenum.
Gastroenterology 47, 72-81, 1964
118. ZATERKA, SCH. und D.P. NEVES:
Maximal gastric secretion in human subjects
after Histalog stimulation.
Gastroenterology 47, 251-257, 1964
119. ZOLLINGER, R.M.:
Observations on the relationship of the pancreas
to peptic ulcer.
Bull. NY. Acad. Med. 39, 617-628, 1963

Herrn Privatdozent Dr. med. Erich Wagner danke
ich für die Ueberlassung des Themas und die
wertvolle Beratung.

Ebenso bin ich Herrn Privatdozent Dr. med. Klaus
Schultis dankbar für die zahlreichen Diskussionen
und Anregungen.

Frau Mechthild Schlagetter und Frau Gisela von
Hänisch habe ich herzlich zu danken für die hilfs-
bereite freundliche Unterstützung bei den Unter-
suchungen.

Lebenslauf

Am 22. März 1940 wurde ich als sechstes von acht Kindern des prakt. Arztes Dr. med. Wilhelm Müller und seiner Gattin Wilhelmine Müller, geb. Wortberg, in Rennerod/Westerw. geboren. Ich bin römisch-katholisch.

Ab Herbst 1947 besuchte ich die Volksschule in Rennerod, anschliessend die Mittelschule in Westerbürg und wechselte 1955 auf das Gymnasium in Montabaur über, wo ich im Frühjahr 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Im März des gleichen Jahres starb mein Vater; meine Mutter verstarb 4 Jahre später im Januar 1964.

Nach einem Jahr Wehrdienst begann ich im Sommersemester 1961 in Köln das Studium der Medizin, das ich im Wintersemester 1961/62 in Giessen fortsetzte. Hier legte ich am 5. Nov. 1963 die ärztliche Vorprüfung ab. Nachdem ich in meinem 2. klinischen Semester an der Universität Köln studiert hatte, kehrte ich nach Giessen zurück und bestand hier am 8. Februar 1967 das medizinische Staatsexamen.

In den Jahren 1965 und 1966 hatte ich die Untersuchungen für die vorliegende Promotionsarbeit begonnen, die ich während der sechsmonatigen Medizinalassistentenzeit an der chirurgischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Giessen ergänzte. Nach der weiteren Medizinalassistentenausbildung in den Abteilungen des St. Vincenz-Hospitals Limburg bin ich seit dem 1. April 1969 in der Inneren Abteilung dieses Hauses als Assistenzarzt tätig.

